

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 119

LE

BOUTON D'ORIENT

SON RÉSERVOIR DE VIRUS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 13 février 1935

PAR

Bernard-Édouard COMAT

Ancien Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine Coloniale de l'Université de Bordeaux

Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 28 juillet 1909

Examineurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur	<i>Président.</i>
MANDOUL, professeur	<i>Juges.</i>
AUBERTIN, professeur	
DAMADE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1935

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 119

LE
BOUTON D'ORIENT
SON RÉSERVOIR DE VIRUS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 13 février 1935

PAR

Bernard-Édouard COMAT

Ancien Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine Coloniale de l'Université de Bordeaux

Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 28 juillet 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	<i>President.</i>
		MANDOUL, professeur.....	<i>Juges.</i>
		AUBERTIN, professeur.....	
		DAMADE, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS,
BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale.....	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	BOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie.....	DESPOUS.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DE GAULLEY.	Physique médicale.....	WANGERMEZ.
id.....	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Physiologie.....	FABRE.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Pharmacie chimique.....	VITTE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.		

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

A MON FRERE

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'ETUDES

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE;

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN;

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX;

MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES;

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GACHET

*Ancien Professeur d'anatomie à l'Ecole de médecine
et Chirurgien des Hôpitaux de Rochefort,
Ancien Professeur à la Faculté de médecine de Téhéran.*

Si ce modeste travail a quelque mérite, c'est à vous qu'il revient tout entier.

A MES JUGES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il trouve ici l'expression de mes
remerciements pour le très grand hon-
neur qu'il m'a fait en acceptant la pré-
sidence du jury de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Avant d'entreprendre la rédaction de ce modeste travail qui mettra fin à notre scolarité médicale, il nous reste un agréable devoir à remplir : c'est celui de remercier les maîtres qui nous ont instruit.

Nous témoignons particulièrement notre reconnaissance à M. le Professeur Bonnin, dont nous avons eu l'honneur de fréquenter le service et apprécié les conseils de haute valeur qu'il nous a donnés au lit du malade. C'est au cours de son enseignement de médecine coloniale que nous avons commencé à connaître et à aimer la pathologie exotique.

Pour tout ce que nous avons appris auprès de lui, nous nous permettons de lui présenter nos remerciements et de l'assurer de notre grande admiration, jointe à notre profond respect.

Que M. le Docteur Gachet, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, véritable recueil d'observations cliniques, de recherches épidémiologiques et d'essais thérapeutiques faits par lui, trouve ici l'expression de nos remerciements sincères pour la bienveillance particulière qu'il vous a témoignée. Notre reconnaissance envers lui se double de la plus respectueuse affection pour l'accueil paternel qu'il nous a réservé au cours de la rédaction de cette thèse.

Nous remercions également tous nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté, qui, par leur enseignement, ont contribué à notre formation médicale. Nous sommes heureux de leur rendre ce faible hommage de gratitude et de leur affirmer toute notre reconnaissance.

LE BOUTON D'ORIENT SON RÉSERVOIR DE VIRUS

INTRODUCTION

Sous l'appellation générique de leishmanioses, on range plusieurs maladies de l'homme et des animaux, très différentes au point de vue clinique, mais qui toutes sont causées par la pénétration et la multiplication dans l'organisme de protozoaires particuliers : les « corps de Leishman » ou *Leishmania*.

Suivant la localisation primitive de ces parasites, on distingue : d'une part, des leishmanioses externes, cutanées ou cutanéomuqueuses, et, d'autre part, des leishmanioses internes ou viscérales.

Aux leishmanioses externes se rattachent :

1° Les leishmanioses cutanées de l'homme :

- a) bouton d'Orient, d'Alep, de Bagdad, de Delhi; clou de Biskra, de Gafsa, etc., pour l'ancien continent;
- b) bouton de Bahia, buba, espundia, leishmaniose forestière américaine, etc., pour le nouveau continent;

2° Les leishmanioses cutanées naturelles du chien, du chat, du cheval.

Les leishmanioses internes comprennent :

- 1° Le kala-azar de l'Inde ou, pour mieux dire, d'Asie;
le kala-azar ou anémie splénique infantile des pays méditerranéens;
- 2° La leishmaniose viscérale du chien et du chat.

Notre intention n'est pas d'étudier toutes ces manifestations diverses des leishmanioses. Nous ne nous occuperons dans cette étude que de la leishmaniose cutanée ou bouton d'Orient.

Nous rappellerons la morphologie et la biologie de l'agent pathogène du bouton d'Orient et les caractères cliniques de cette affection. Nous nous appesantirons au contraire sur l'épidémiologie : réservoir de virus et agent de transmission. Nous nous proposons de donner dans ce travail une simple revue critique des connaissances actuellement acquises et des hypothèses formulées sur cette question.

Nous terminerons notre thèse par quelques données sur le traitement du bouton d'Orient par les préparations arsénicales.

PREMIÈRE PARTIE

MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE

DE L'AGENT PATHOGÈNE DU BOUTON D'ORIENT

C'est à Wright que revient le mérite d'avoir donné une description exacte et détaillée du parasite du bouton d'Orient. Il l'a reconnu comme l'agent pathogène de la leishmaniose cutanée et l'a rangé parmi les protozoaires sous le nom de *Helcosoma tropicum*. Plus tard, ce parasite a reçu le nom de *Leishmania tropica furunculosa*.

Ce parasite se rapproche beaucoup des trypanosomes et présente une grande ressemblance avec le parasite de Donovan, agent pathogène de la leishmaniose viscérale ou kala-azar. Morphologiquement, ces deux protozoaires sont identiques, et ils ne se distinguent entre eux que par les manifestations cliniques différentes qu'ils provoquent chez l'homme.

Le parasite de Wright se trouve dans le tissu réticulo-endothélial de la peau : cellules épithélioïdes, endothéliums vasculaires, monocytes. Sous cette forme, il est dépourvu de flagelle et ses mouvements sont tout à fait élémentaires. Au contraire, en culture, ce protozoaire porte un flagelle et exécute des mouvements très vifs.

Pour cette raison, nous examinerons successivement la forme sans flagelle et la forme flagellée.

1° Forme non flagellée.

Vus à l'état frais, dans les tissus des vertébrés qu'elles parasitent, les *Leishmania* sont des micro-organismes ovoïdes, réfringents, immobiles et sans structure bien définie.

Après fixation et coloration par le May-Grumwald-Giemsa, elles offrent l'aspect de corpuscules ronds, ovalaires ou fusiformes, où l'on reconnaît, outre un cytoplasme finement alvéolaire et ordinairement creusé d'une large vacuole, les deux éléments nucléaires communs à tous les trypanosomides : le noyau proprement dit et le blépharoplaste.

Le noyau est irrégulièrement rond; il occupe tantôt le centre du parasite, tantôt l'une de ses extrémités.

Le blépharoplaste a la forme d'un bâtonnet ou d'un point, suivant qu'il se présente de face ou par l'une de ses extrémités. Il prend plus fortement le colorant que le noyau.

Du blépharoplaste part un cordon rose pâle ou rhizoplaste qui se termine à l'un des pôles du parasite.

Le tout est enfermé dans une membrane ou périplaste, véritable « coque » élastique et résistante.

Ainsi constituées, les *Leishmania* se rencontrent, sur les frottis ou dans les coupes d'organes, soit à l'état de parasites libres dans la sérosité prélevée sur le bouton d'Orient, soit, ce qui est le plus fréquent, à l'intérieur des cellules du système réticulo-endothélial : globules blancs surtout et plus rarement dans les cellules endothéliales des vaisseaux. Emprisonnées, les *Leishmania* vivent aux dépens de la cellule et s'y multiplient, souvent au point de la faire éclater.

La multiplication des *Leishmania* s'opère par scissiparité. Le noyau s'étire, prend la forme d'une haltère et finalement donne deux noyaux nouveaux. Le blépharoplaste s'allonge et se partage de la même façon; en même temps, le rhizoplaste s'élargit transversalement, puis se clive en deux. A un moment donné, la *Leishmania* augmentée de volume, se pré-

sente comme un gros élément, pourvu de deux noyaux, de deux blépharoplastes et de deux rhizoplastes. Bientôt, une cloison médiane se constitue et la multiplication prend fin : les deux *Leishmania* néoformées se séparent.

2° Forme flagellée.

Cette forme n'est jamais rencontrée chez l'homme et chez les animaux inoculés par le parasite.

Pour étudier la forme flagellée du parasite de Wright, on doit le cultiver sur des milieux nutritifs appropriés qui doivent contenir de l'hémoglobine. Le plus connu et le plus usité de ces milieux est la gélose au sang de Novy-Néal-Nicollé : milieu N.N.N.

Si l'on ensemence sur ce milieu une petite quantité de sérosité du bouton d'Orient et si l'on place ensuite les tubes de culture à la température de 22 à 24 degrés, on assiste rapidement (en moins de vingt-quatre heures pour le parasite du bouton d'Orient) aux transformations suivantes. Les *Leishmania* s'allongent peu à peu; le rhizoplaste prolifère par son extrémité externe, sous-périplastique, repousse devant lui le périplaste, s'en enveloppe comme d'une gaine à mesure qu'il croît en longueur et provoque ainsi la formation d'un filament cylindrique, sorte de cil grêle, saillant et flexible, dont il constitue l'axe.

Lorsque le développement est terminé, on se trouve en présence d'organismes d'une apparence toute nouvelle, comprenant :

a) Un corps fusiforme, de 10 à 20 μ de longueur, épais et rigide, à l'extrémité antérieure plus large que l'extrémité postérieure, où l'on distingue, après coloration, les composants nucléaires des *Leishmania* originelles : noyau, blépharoplaste et rhizoplaste;

b) Un flagelle antérieur, plus long que le corps de la *Leishmania*, légèrement renflé à la pointe, relié au blépharoplaste par le rhizoplaste qui l'a formé et animé, chez

les parasites vivants, de mouvements ondulatoires grâce auxquels le corps progresse.

Le parasite a pris la forme appelée *Leptomonas*.

Les formes *Leptomonas* se multiplient dans les milieux de culture suivant le même processus général que les *Leishmania*, par scissiparité : bipartition du noyau et du blépharoplaste, dédoublement du rhizoplaste, production d'un nouveau flagelle par le rhizoplaste néoformé, dédoublement longitudinal du corps. Elles ont une tendance marquée à s'agglutiner spontanément en rosace.

Vient-on à inoculer ces formes flagelles à un animal sensible, le singe ou le chien par exemple, leur flagelle disparaît, le corps diminue de longueur, s'élargit et reprend en définitive l'aspect leishmanien primitif.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DU BOUTON D'ORIENT

Nous étudierons successivement :

- I. La symptomatologie;
 - II. Le pronostic;
 - III. Le diagnostic.
-

I

SYMPTOMATOLOGIE DU BOUTON D'ORIENT

Dans l'évolution du bouton d'Orient, nous décrirons quatre périodes :

- 1° Période d'incubation;
- 2° Période de début;
- 3° Période d'état;
- 4° Période terminale.

1° Période d'incubation.

La période d'incubation est variable dans de très grandes limites. Cela tient à de multiples facteurs qui peuvent l'influencer, notamment la résistance du terrain, la virulence et le nombre de parasites inoculés.

Pour l'infection naturelle, il est très difficile de fixer la durée latente de la maladie. Aussi tous les auteurs, qui ont voulu préciser cette période, se sont orientés vers l'inoculation expérimentale chez les animaux, ou mieux encore chez l'homme.

Cependant, les multiples observations d'infection expérimentale rapportées ont encore donné des écarts variables. Laveran, qui a fait une savante étude de la question des leishmanioses, fixe à quinze jours la durée minima de la période d'incubation, à sept mois la durée maxima et à deux mois la durée moyenne.

2° Période de début.

La période de début passe en général inaperçue pour le médecin. Aussi la lésion élémentaire, sous laquelle apparaît le bouton d'Orient, n'est pas la même suivant les auteurs.

La lésion se développe sur les parties découvertes, surtout visage et membres, mais elle peut se voir quelquefois sur des parties cachées. Laveran cite à ce propos le cas dit « des femmes de Téhéran » où la leishmaniose cutanée siégeait sur l'épigastre. Cette localisation s'explique par l'habitude qu'avaient les femmes persanes de laisser leur épigastre à découvert. Il ne faut pas oublier non plus que, pendant les nuits chaudes de l'été oriental, les dormeurs se découvrent souvent plus ou moins complètement, d'où possibilité de l'inoculation en n'importe quel endroit du corps.

Pour certains auteurs, qui ont pu suivre l'évolution du bouton d'Orient depuis son début, il se formerait une tâche hémorragique entourée d'une aréole érythémateuse comparable à une piqure de moustique, occasionnant au malade un léger prurit local.

Pour d'autres auteurs, le bouton d'Orient débiterait par une papule prenant une allure furonculaire.

3° Période d'état.

La première lésion qui attire l'attention du malade est une macule devenant rapidement une papule plus ou moins prurigineuse, de couleur rouge foncé. Cette papule va en augmentant progressivement et se couvre de très fines squames blanchâtres. L'épiderme se soulève, donnant naissance à une vésicule qui laisse très vite échapper le liquide d'exosérose. Le toit épidermique disparaît, laissant une surface cruentée plus ou moins cratériforme recouverte rapidement d'une croûte jaunâtre ou brunâtre.

Quant aux signes généraux, ils sont, en règle générale, bénins et passent inaperçus.

Puis le « furoncle qui ne guérit pas » se présente sous la forme d'un nodule étalé, qui repose sur une base élargie, rendant la tumeur mobile aux déplacements latéraux. Cette mobilisation est peu douloureuse.

Ce nodule est surélevé quelquefois de plus de 1 centimètre au-dessus des régions avoisinantes. Son volume varie de celui d'une lentille à celui d'une noix.

Cette tuméfaction est centrée par une croûte jaunâtre, jaune brun ou noirâtre, de forme ovalaire ou arrondie, nummulaire, entourée d'un mince liséré érythémateux.

Cette croûte est écailleuse, sèche, d'épaisseur variable avec l'ancienneté du bouton, car elle est due au dépôt de la sérosité de l'ulcération sous-jacente. Elle est très adhérente aux plans profonds. Cette adhérence tient à ce que la croûte présente sur sa face interne des dents qui s'imbriquent dans les interlignes des bourgeons papillomateux de la lésion. On désigne ce phénomène sous le nom de « signe de la herse » (Montpellier).

Lorsque la croûte tombe, soit à la suite d'un traumatisme, soit par des applications médicamenteuses diverses ou de compresses, il se découvre une ulcération légèrement douloureuse, cratériforme. Les lèvres proéminentes sont taillées à pic et très infiltrées; elles sont rouges, irrégulières, déchiquetées. La peau qui les entoure est épaisse et rouge, du fait de l'infiltration leucocytaire. La grandeur des ulcérations varie entre celle d'une lentille et celle d'une pièce de 2 francs, pouvant arriver jusqu'aux dimensions d'une paume de main.

Le fond de l'ulcération est suintant, recouvert d'une sérosité épaisse, fétide, qui, enlevée, met à nu une surface mamelonnée, rouge vif, avec des points jaunâtres purulents.

En règle générale, le bouton d'Orient ne s'accompagne pas d'adénopathie dans le territoire lymphatique où il siège. Elle n'apparaît que lorsqu'il y a infection secondaire.

4° Période terminale.

Après cette période d'état, le bouton entre dans sa phase involutive, qui aboutit à la période terminale ou période de cicatrisation.

Les lèvres proéminentes de l'ulcération s'affaissent petit à petit, la zone rouge bleuâtre qui l'entoure disparaît et son fond se couvre de petites formations charnues.

La croûte qui couvrait l'ulcération tombe et se renouvelle plusieurs fois, découvrant chaque fois une plaie de plus en plus petite, et enfin elle laisse une cicatrice bleuâtre. Le tissu cicatriciel néoformé est mince au début, mais plus tard il s'épaissit et prend une couleur terreuse due à la déposition plus ou moins abondante de pigment.

Au bout de plusieurs mois, la cicatrice devient progressivement blanchâtre. Elle est légèrement excavée et indélébile. Elle ressemble aux cicatrices des brûlures profondes.

La durée totale du bouton d'Orient est d'environ un an.

II

PRONOSTIC DU BOUTON D'ORIENT

Le pronostic du bouton d'Orient est habituellement bénin. La guérison est généralement assurée, même si les boutons ne sont pas traités. D'ailleurs, la plupart des habitants laissent évoluer chez leurs enfants les lésions sans leur donner de soins attentifs. La dermatose laisse après guérison des cicatrices inesthétiques. « On est surpris, dit le docteur Gachet, quand on voit la superbe indifférence avec laquelle les Persans portent sur leur figure un ulcère croûteux plus ou moins suintant et quand on entend les images gracieuses et poétiques que leur suggère l'aspect d'une cicatrice sur la joue d'une jeune femme. »

Malheureusement, le bouton d'Orient ne se borne pas toujours à porter une inoffensive atteinte à l'esthétique du visage. En Perse, M. Gachet a observé la disparition à peu près complète du pavillon de l'oreille, des cicatrices rétractiles ont provoqué l'occlusion à peu près complète du conduit auditif externe : il en résulte un affaiblissement considérable de l'acuité auditive. Il a observé une large perforation de l'aile du nez avec destruction complète des cartilages; cette mutilation amena un aplatissement de l'aile du nez, avec occlusion de la narine correspondante et comme conséquence des troubles du développement, car il s'agissait d'un bouton d'Orient qui apparut chez un enfant de 5 ans. Il a constaté, chez un autre malade, la disparition complète du nez, téguments, cartilages, cornets inférieurs. A la place du nez exis-

tait un orifice béant, limité en haut par le bord inférieur de la portion osseuse du nez, et en bas par les maxillaires supérieurs.

Du côté de l'appareil de la vision, il a observé ces lésions : cicatrices rétractiles des paupières provoquant l'ectropion de la muqueuse; kératites ulcéreuses et opacité de la cornée pouvant conduire à la cécité; sclérose et destruction de l'appareil lacrymal.

L'infection secondaire est une complication assez fréquente du bouton d'Orient. Elle est due aux staphylocoques et aux streptocoques et se voit principalement chez les enfants et les adultes dont la peau manque de soins de propreté. Le mauvais état général, en diminuant la résistance de l'individu, contribue aussi à le rendre plus sensible à l'infection secondaire.

L'ulcération infectée suppure et s'étend. Elle peut prendre une grande dimension, qui peut atteindre l'étendue d'une paume de main. Consécutivement à l'infection, les vaisseaux lymphatiques de la région s'enflamment à leur tour. Les ganglions lymphatiques tributaires réagissent. Ainsi s'établit un certain degré de lymphangite et parfois même des adénites.

Le phagédénisme qui se greffe avec tant de facilité sur toutes sortes de plaies ou d'ulcérations dans les pays chauds est également fréquent.

Nous voyons donc que le pronostic n'est pas toujours bénin et qu'il est bon de traiter tout bouton d'Orient, même paraît-il au premier abord sans gravité, d'une façon précoce et efficace, afin d'éviter toutes les complications qui pourraient apparaître par la suite.

III

DIAGNOSTIC DU BOUTON D'ORIENT

Il est en général facile de poser le diagnostic du bouton d'Orient lorsque l'on connaît ses caractères cliniques. Dans les cas incertains, la recherche des parasites sur frottis après coloration par le May-Grumwald-Giemsa efface le doute.

Le diagnostic différentiel est surtout à faire avec trois affections : la tuberculose cutanée, la syphilis cutanée et l'épithélioma cutané.

Aucune confusion n'est possible avec une gomme tuberculeuse à son stade de crudité. Celle-ci est d'abord un nodule sous-cutané de consistance ferme, qui se ramollit par la suite, adhère à la peau et déverse son contenu au dehors, tandis que le bouton d'Orient suit une marche exactement inverse : il va de la superficie vers la profondeur.

L'ulcération tuberculeuse, avec ses bords violacés, déchiquetés, amincis et décollés, se différencie aisément de l'ulcère leishmanien.

Le chancre syphilitique extragénital, avec ses caractères particuliers : induration de la base, ganglions dans le territoire lymphatique correspondant, ne présente aucune difficulté de diagnostic avec le bouton d'Orient.

La gomme syphilitique non ulcérée peut être confondue avec le bouton d'Orient. Pour éviter l'erreur de diagnostic dans de pareils cas, on doit prendre en considération l'histoire des malades en ce qui concerne la syphilis acquise, l'existence de stigmates de syphilis héréditaire, l'évolution rapide des gommes syphilitiques et la chronicité du bouton

d'Orient. Enfin le Wassermann positif et le résultat négatif de la recherche des *Leishmania* donnent la solution définitive du problème diagnostique.

L'ulcération syphilitique a certains caractères propres qui permettent de la différencier du bouton d'Orient : ulcération arrondie, bords verticaux, taillés à pic, entourés d'une auréole d'un brun veineux, fond inégal, anfractueux, parsemé de débris du bourbillon, couleur chair. La recherche des antécédents de spécificité et les réactions sérologiques écartent toute erreur.

Un bouton d'Orient siégeant sur le visage des sujets d'un âge avancé peut être pris, à première vue, pour un épithélioma.

A cette erreur de diagnostic contribue l'évolution lente des deux maladies, la ressemblance relative des boutons d'Orient ulcérés à l'épithélioma; les lèvres de ces boutons peuvent être prises pour un bourrelet périphérique de l'épithélioma. De même, la croûte proéminente de couleur noirâtre, qui occupe le centre des boutons ulcérés, rappelle beaucoup la croûte qui couvre l'épithélioma. Pour éviter cette erreur de diagnostic dans ces cas, on doit exercer un contrôle clinique sévère du bourrelet périphérique supposé épithéliomateux, de même qu'il s'impose de faire la recherche des *Leishmania* par des examens répétés et enfin la confirmation ou l'élimination de l'épithélioma par la biopsie.

Le diagnostic différentiel du bouton d'Orient sera en règle générale assez aisé à faire si on tient compte de deux faits :

- 1° le bouton d'Orient apparaît dans des régions bien connues;
 - 2° le bouton d'Orient est dû à *Leishmania tropica*, que l'on retrouve toujours au niveau de l'ulcération.
-

TROISIÈME PARTIE

ÉPIDÉMIOLOGIE DU BOUTON D'ORIENT

Nous divisons cette troisième partie en deux chapitres, que nous étudierons successivement :

- I. Réservoirs de virus du bouton d'Orient;
 - II. Agents de transmission du bouton d'Orient.
-

I

RESERVOIRS DE VIRUS DU BOUTON D'ORIENT

L'apparition saisonnière du bouton d'Orient a fait penser qu'il devait exister dans la nature un animal infesté qui conserverait le virus et sur lequel se nourriraient les agents transmetteurs de la maladie.

Cette question du réservoir de virus du bouton d'Orient n'est pas encore élucidée. De nombreuses hypothèses ont été envisagées, nous allons les passer en revue.

On a incriminé tour à tour :

- 1° Le gecko ou tarente;
- 2° La contagion directe d'homme à homme;
- 3° Le phlébotome;
- 4° Le chameau;
- 5° Le chien.

1° Le gecko ou tarente, réservoir de virus du bouton d'Orient.

En 1914, Edm. et Et. Sargent, Lemaire et Sénevet, émi-
rent l'hypothèse que le gecko était le réservoir de virus du
bouton d'Orient.

Ces auteurs avaient auparavant pensé que le phlébotome
pouvait être l'agent de transmission de la leishmaniose
cutanée.

Faisant des recherches à Biskra, ils constatèrent que, dans
cette ville, existaient deux espèces de phlébotomes :

- a) *Phlébotomus papatasi*;
- b) *Phlebotomus minutus*, var. *Africanus*.

Or, d'après Howlet, *Phlebotomus minutus* est un parasite habituel des geckonidés dans l'Inde.

Ces auteurs recherchèrent alors si *Phlebotomus minutus* ne pourrait être un agent de transmission du clou de Biskra et si le gecko ou tarente ne constituerait le réservoir de virus.

Ils trouvèrent tout d'abord qu'à Biskra l'espèce *Tarentola mauritanica* était très répandue dans toutes les maisons.

Ils voulurent ensuite s'assurer que *Phlebotomus minutus* pouvait piquer l'homme et la tarente. Après de nombreuses expériences, ils purent confirmer que *Phlebotomus minutus* se nourrit sur la tarente, qu'il pique aussi l'homme, mais qu'il préfère la tarente à l'homme.

Ils entreprirent des recherches sur 319 *Tarentola mauritanica* capturées à Biskra. L'examen direct du sang ou des organes ne leur a montré aucune forme rappelant les *Leishmania*. Mais l'ensemencement des organes leur a donné, dans 13,7 p. 100 des cas, des cultures pures d'un *Leptomonas* semblable au *Leptomonas* des cultures de *Leishmania tropica*.

La même année, Chatton et Blanc signalèrent des parasites trouvés chez un gecko (*Tarentola mauritanica*) sur 8 examinés à Metlaoui (Tunisie). Ce sont des « corps leishmaniformes qui n'existent que dans les hémato blastses ». A Tunis, ces mêmes auteurs n'ont pas pu retrouver ces corps leishmaniformes chez 33 geckos examinés.

A la suite de cette publication, de Chatton et Blanc, Edm. et Et. Sargent, Lemaire et Sénevet, écrivent : « Cette constatation vient appuyer notre hypothèse, et l'on pourrait penser que les cultures de *Leptomonas* que nous avons obtenues proviennent des corps leishmaniformes. »

Pour confirmer leur hypothèse, Edm. et Et. Sargent firent des inoculations à trois hommes de cultures de *Leptomonas* de tarente. Mais les résultats furent négatifs. Ils inoculèrent aussi, sans plus de résultats, des singes et des souris avec les mêmes cultures.

Donc, comme dit Ch. Nicolle, « une preuve manque à cette hypothèse, et c'est la seule démonstrative : une observation

de reproduction du bouton d'Orient avec les cultures des flagellés du gecko. »

De nouvelles recherches furent entreprises par d'autres auteurs pour vérifier ce rôle de réservoir de virus du gecko.

En 1920, C. Nicolle, Blanc et Langeron capturèrent 12 geckos dans une région où existait le bouton d'Orient. Des examens microscopiques répétés ne montrèrent chez aucun de ces animaux la présence de parasites, ni dans le sang central ou périphérique, ni dans les principaux organes. Les cultures pratiquées sur milieu N.N.N. avec le sang et les organes ont donné des résultats positifs (cultures de *Leptomonas*) chez deux geckos.

Le sang d'un de ces geckos naturellement infectés fut inoculé à l'homme et au singe. Les cultures des deux geckos infectés furent inoculées à l'homme, au singe et à la souris blanche. Toutes ces expériences donnèrent des résultats négatifs.

Ces auteurs concluent que « l'échec des inoculations du virus et des cultures à l'homme et au singe n'est pas en faveur du rôle du gecko comme réservoir de virus du bouton d'Orient ».

Le gecko étant supposé être le réservoir de virus de la leishmaniose cutanée par Edm. et Et. Sergent, certains auteurs ont voulu connaître la sensibilité du gecko au virus leishmanien.

Adler et Théodor ont examiné le sang de 50 geckos environ, la plupart des *Tarentola mauritanica*. Aucun n'était infecté de *Leishmania* bien que pourtant ils aient été capturés près de maisons où se trouvaient des sujets atteints de leishmaniose cutanée. La culture du sang de ces reptiles fut négative. Les tentatives d'infection de ces geckos avec des cultures de *Leishmania tropica* échouèrent. Ces auteurs concluent qu'il faut éliminer le gecko comme réservoir leishmanien.

La même expérience d'inoculation de 3 geckos avec une culture de *Leishmania tropica* faite par Laveran fut suivie d'insuccès.

Cette hypothèse du gécko réservoir de virus du bouton d'Orient est actuellement complètement abandonnée.

2° La contagion directe du bouton d'Orient d'homme à homme.

Il faut entendre par contagion directe des cas de primo-infection et non des cas d'auto-inoculation résultant du gratage par exemple. En effet, l'enfant et l'adulte peuvent s'inoculer facilement le bouton d'Orient, en transmettant, à l'aide des ongles, les parasites d'une région de la peau atteinte par la dermatose sur une partie du corps saine préalablement excoyée. Les auto-inoculations ainsi produites peuvent être très fréquentes, et c'est sans doute par ce mécanisme qu'apparaissent les boutons d'Orient multiples.

Par contagion directe, on entend la contamination d'un sujet sain par un sujet atteint de bouton d'Orient.

Quel rôle joue la contagion directe dans la propagation du bouton d'Orient?

Blanc et Caminopétros, dans une enquête qu'ils firent en Crète en 1921, rapportent plusieurs cas de boutons d'Orient transmis par contact direct :

« Un enfant, porteur de bouton d'Orient, arrive dans un village, indemne. Il apporte le germe dans sa famille, qui, petit à petit, se contamine en presque totalité et contamine la famille parente qui habite à quelque distance de là. Aucune propagation dans le reste du village. »

« Une fillette revient dans son village avec deux boutons d'Orient sur son avant-bras. Quelque temps après, son petit frère présente deux boutons. Pas d'autres cas dans le village. »

Ces auteurs concluent qu'en Crète le mode le plus fréquent de propagation du bouton d'Orient est la contagion directe.

Parrot fait remarquer que « ces observations n'entraînent pas la conviction, car aucune n'apporte la preuve décisive que le virus n'existait pas dans les régions considérées, préalablement à l'importation supposée contaminante ».

De plus, il donne un certain nombre d'arguments démontrant la difficulté de la contagion directe :

« Contre l'hypothèse de la contagion directe, dit-il, existent plusieurs notions qui nous paraissent de nature à la rendre invraisemblable. Si la contagion directe était à la base de la propagation du bouton d'Orient, des cas de leishmaniose se succéderaient tout le long de l'année dans les foyers d'endémie. Or, il n'en est pas ainsi, puisque le bouton d'Orient a sa « saison » bien tranchée. »

« Puis le virus du bouton d'Orient est un organisme immobile pourvu d'une coque qui ne lui permet certainement pas de pénétrer dans la peau indemne. Donc la contagion directe ne pourrait s'exercer qu'à la faveur d'une solution de continuité des téguments. »

Il ne fut pas possible au docteur Gachet, malgré ses recherches et ses enquêtes, de constater en Perse un seul cas de contagion d'homme à homme. Cependant, on observe tous les jours, dans les familles où les enfants sont très nombreux, le cas suivant : un enfant est atteint de bouton d'Orient; pendant huit mois, un an ou davantage, il va vivre au milieu de ses frères et sœurs, et ceux-ci resteront indemnes.

M. Gachet a observé et traité un nourrisson de 14 mois qui présentait un large bouton d'Orient ulcéré du bord libre de la lèvre inférieure datant de quatre mois. La mère, qui l'allaitait et qui n'avait jamais eu de bouton d'Orient antérieurement, ne l'a pas contracté.

Parrot supposait que la « contagion directe ne pouvait s'exercer qu'à la faveur d'une solution de continuité des téguments ». Cette nécessité d'une lésion préalable de la peau, servant de voie d'introduction aux parasites, a été mise en lumière par beaucoup d'observateurs du bouton d'Orient.

Wenyon a pu obtenir un bouton typique chez un homme, soit en injectant le virus dans le derme, soit en le déposant sur une écorchure. Mais son expérience a donné un résultat

négatif, toutes les fois qu'il s'est borné à déposer le parasite sur la peau indemne.

Laveran cite des cas où le bouton d'Orient s'était greffé sur des pustules d'acné ou d'impétigo, sur des plaies consécutives à des brûlures ou à l'application de vésicatoires, enfin sur des pustules vaccinales.

En résumé, la contagion directe n'est pas un mode de propagation active dans les pays où le bouton d'Orient est endémique. En effet, cette contagion ne peut se faire que dans des cas très limités : lorsqu'un sujet porteur d'une plaie ou de toute autre lésion amenant une solution de continuité au niveau des téguments est en contact avec un individu porteur de bouton d'Orient. C'est là l'unique modalité de contagion directe.

3° Le phlébotome, réservoir de virus du bouton d'Orient.

Cette hypothèse fut formulée par E. Brumpt et Pedroso en 1913, à propos de la leishmaniose forestière américaine.

Les *Leishmania* sont des flagellés d'insectes; elles ont pour hôte unique un invertébré. Dans le cas de *Leishmania tropica*, la conservation de l'espèce est normalement assurée par le passage de *Leishmania tropica* d'une génération de phlébotomes à l'autre, soit qu'il y ait transmission héréditaire vraie, soit que les larves de phlébotomes se contaminent en ingérant les *excreta* ou en dévorant les cadavres de leurs parents infestés. Lorsque *Leishmania tropica* est introduit par accident dans la peau d'un vertébré, il y prend la forme de résistance, la forme *Leishmania*, mais c'est là une localisation aberrante, en quelque sorte une « fausse route », et qui n'a aucune relation avec le cycle évolutif du flagellé.

Pour Edm. et Et. Sargent, L. Parrot, A. Donatien et F. Lestoquard, cette conception se heurte à quelques faits d'observation et d'expérience. S'il est vraisemblable que *Leishmania tropica* ait été, à l'origine, un flagellé d'insecte,

il semble qu'il ait perdu présentement, par adaptation peut-être, certains de ses caractères primitifs, entre autres la propriété de se transformer, dans l'intestin postérieur de l'hôte invertébré, en pseudo-kystes de conservation, lesquels assurent la survivance des *Leptomonas* dans le monde extérieur : *Leishmania tropica* ne revêt, en effet, chez le phlébotome que la forme flagellée, particulièrement fragile et d'une durée de vie très limitée dans le monde extérieur.

En outre, tendant à envahir les parties antérieures du tube digestif du phlébotome jusqu'à la trompe, le parasite résiste à l'évacuation par les excréta.

D'un autre côté, l'infection naturelle des phlébotomes serait sans doute autrement fréquente qu'on ne le trouve, si l'hypothèse envisagée était fondée.

Enfin, des essais d'infection de larves de phlébotomes au moyen de culture de *Leishmania tropica* ou de vérification du passage de *Leishmania tropica* d'une génération d'insectes à la suivante n'ont pas abouti.

Néanmoins, concluent ces auteurs, les recherches effectuées n'autorisent pas encore à conclure définitivement par la négative : « La question de *Leishmania tropica*, parasite normal du phlébotome et parasite accidentel des vertébrés, reste ouverte. »

4° Le chameau, réservoir de virus du bouton d'Orient.

En 1920, Ch. Nicolle avait pensé que le chameau pourrait jouer un rôle dans la transmission du bouton d'Orient, parce qu'il avait remarqué que les foyers du bouton d'Orient correspondaient exactement aux routes de passage des nomades et de leurs caravanes, lorsqu'ils émigrent à la saison froide des plateaux vers le désert ou lorsque, à la saison inverse, ils remontent du désert aux plateaux.

Il fit des essais d'infection du chameau. Deux caméléons de 13 à 17 mois, provenant d'une région indemne de boutons et ne montrant aucun *Leptomonas* dans le sang décelables

par la culture sur milieu N.N.N., ont été inoculés par Nicolle avec des cultures de *Leishmania tropica* provenant de trois origines. Au bout de soixante-seize jours, ces chameaux n'ont pas présenté de boutons et les ensemencements de leur sang, répétés trois fois, n'ont donné lieu à aucune culture.

Aussi Nicolle ne put vérifier son hypothèse.

Les recherches de C.-R. Chadwick et C. Mc. Hattie entreprises en Iraq sur les chameaux de l'armée aussi bien que sur ceux des tribus et des caravanes ont toujours abouti à un résultat négatif. « Nous n'avons observé, disent-ils, aucun cas de bouton d'Orient chez cet animal. Par contre, à diverses occasions, nous avons vu des lésions typiques actives sur les bras, les jambes, la face et le corps des chameliers. »

Cette hypothèse n'a donc aucun fondement et nous pouvons conclure, avec Bussière : « Pour une grande partie, la zone d'endémicité de la maladie correspond exactement avec celle du pays où le chameau est élevé en domesticité. On pourrait en dire autant du chien ubiquitaire, qui, de plus, est porteur de lésions spécifiques. »

5° Le chien, réservoir de virus du bouton d'Orient.

Avant d'entreprendre l'exposé de cette question, il nous faut faire remarquer que cette hypothèse du chien réservoir de virus du bouton d'Orient n'a été vérifiée que dans deux pays : Perse et Irak. Partout ailleurs, des cas isolés de leishmaniose cutanée canine ont été signalés, permettant de penser que cette affection existe un peu partout chez le chien. Peut-être que des recherches plus minutieuses pourraient montrer que le bouton d'Orient du chien est plus fréquent qu'on ne l'a trouvé jusqu'à maintenant.

Les premiers observateurs du bouton d'Orient ont constaté que cette affection n'était pas exclusive à l'homme, mais qu'elle atteignait aussi les animaux et surtout le chien.

Déjà en 1854, Willemin signalait, en même temps qu'il décrivait la dermatose chez les habitants, l'existence de sem-

blables lésions sur les chiens, en Syrie, à Alep. Il rapportait qu'il avait vu deux chiens qui avaient des boutons semblables à ceux de l'homme, à l'extrémité du nez.

En 1883, Boinet et Depéret ont constaté au camp de Sathoney, près de Lyon, chez une chienne venant des environs de Gafsa, l'existence au flanc droit de deux ulcérations ressemblant à celles du bouton d'Orient. Cette chienne mit bas 3 petits lévriers qui, un mois après leur naissance, présentèrent 9 boutons semblables à ceux de leur mère. De plus, les soldats rentrés de Gafsa, en même temps que la chienne, étaient très éprouvés par le bouton d'Orient.

En 1913, Yakimoff et Schokhor constataient que la leishmaniose canine cutanée était assez répandue au Turkestan. Les chiens présentent des ulcères sur le corps. Sur le frottis de ces ulcères on trouve des *Leishmania tropica* typiques en très grande abondance.

De même, Murray rapporte que les chiens de Delhi présentent assez souvent des ulcères qui rappellent ceux que produit, chez l'homme, le bouton de Delhi.

Des recherches sur la leishmaniose cutanée canine furent faites surtout en Perse et en Iraq.

En Perse, Néligan constate qu'on observe chez le chien des lésions cutanées analogues par leur aspect à celles du bouton d'Orient de l'homme.

Une étude plus complète fut entreprise, en 1913, par le Docteur Gachet, à Téhéran. Elle l'a amené à attribuer une place prépondérante à la leishmaniose cutanée canine dans l'étiologie du bouton d'Orient.

Il n'a rencontré dans la série animale que le bouton d'Orient du chien. Il se peut que les autres espèces soient atteintes, mais elles doivent l'être dans de très minimes proportions.

Le bouton d'Orient du chien est à Téhéran très répandu. Sur 21 chiens, pris au hasard dans une des rues les plus fréquentées de la ville, 13 étaient porteurs d'ulcérations spécifiques. Ces ulcérations siègent le plus souvent sur les

naseaux, tantôt uniques, tantôt multiples. Parfois elles sont situées sur les parties internes des fosses nasales très près des narines. Un examen attentif est souvent nécessaire pour les découvrir. Les paupières, le bord libre des lèvres, le bord libre des oreilles, le prépuce, la vulve, peuvent aussi être envahis.

M. Gachet a observé le cas suivant très grave chez un jeune chien de 9 mois. Une vaste ulcération partait des naseaux, occupait la moitié de la face et se prolongeait jusqu'à l'œil, dont les paupières rongées avaient en partie disparu. Le globe oculaire lui-même était envahi : la cornée était trouble, la chambre antérieure était envahie par du pus. L'examen microscopique permit de constater la présence de *Leishmania* en divers points de l'ulcération des téguments, de même que dans les formations purulentes du globe oculaire.

En présence de toute ulcération cutanée chez un chien M. Gachet fit des examens microscopiques. Les résultats furent positifs dans la majorité des cas. Les *Leishmania* se trouvaient surtout dans les pourtours des ulcérations et étaient analogues au point de vue morphologique aux *Leishmania* du bouton d'Orient humain.

Chez ces chiens porteurs de boutons d'Orient, il chercha s'ils n'avaient pas de *Leishmania* dans le sang périphérique. Ces recherches furent toujours négatives. A l'autopsie de beaucoup de ces chiens, il lui fut impossible de mettre en évidence des *Leishmania* dans la rate, le foie et la moelle osseuse.

Mais ce bouton d'Orient du chien est-il inoculable à l'homme ? Oui, très facilement. Il suffit de prélever du pus avec une lancette sur le bouton du chien, de faire des scarifications sur la peau de l'homme et d'y déposer les *Leishmania* canines. Le résultat de ces inoculations est positif. On voit apparaître, à l'endroit de l'inoculation, un bouton d'Orient typique, dans un temps variant de quinze jours à un mois. Au niveau de ces lésions, les *Leishmania* sont en

très grande abondance. Cette inoculation, avec du pus de leishmaniose canine, réussit aussi chez d'autres animaux : chiens, souris.

Donc, la leishmaniose cutanée canine est, sinon identique à la leishmaniose de l'homme, du moins pathogène pour l'homme.

Le Docteur Gachet conclut qu'en Perse le chien semble être le réservoir de virus du bouton d'Orient.

D'autres recherches furent faites en Iraq, en 1927, par C. R. Chadwick et C. M. Hattie, directeur et sous-directeur des Services vétérinaires en Iraq.

Les chiens sont très nombreux dans toutes les villes et les villages d'Iraq. Ils vivent à l'état demi-sauvage dans les rues, se nourrissant de déchets alimentaires. Aussi les auteurs recherchèrent chez eux les lésions du bouton d'Orient.

Ils font d'abord remarquer que Wenyon, lors de son séjour à Bagdad en 1914, a examiné un grand nombre de chiens et qu'il n'est point arrivé à mettre en évidence la présence de *Leishmania* dans les lésions cutanées diverses que présentaient ces animaux.

Puis ils font connaître les résultats de leurs recherches minutieuses et donnent des renseignements précis.

Ils ont établi que les chiens sont atteints par la dermatose dans presque toutes les grandes villes d'Iraq.

L'examen microscopique, après coloration de frottis, montre la présence de *Leishmania tropica* dans les ulcérations.

Les ulcérations se voient durant les mois d'hiver, c'est-à-dire de novembre à mars. La guérison se fait normalement le mois de mai, de sorte que l'on ne retrouve pas de bouton d'Orient en évolution pendant l'été, du mois de juin jusqu'au mois d'octobre.

Il faudrait, pour ces auteurs, attribuer les résultats négatifs des travaux de Wenyon sur cette question au fait que ceux-ci ont eu lieu durant les mois d'été.

Les mêmes auteurs ont étendu le champ de leur observation aux petites villes et aux petites agglomérations, où

ils ont rencontré des chiens porteurs de lésions typiques. Même les chiens de nomades étaient parfois atteints de cette dermatose. Cela est dû au fait que les chiens accompagnent leurs maîtres dans les villes où ils contractent la maladie.

Tous les chiens, sans distinction de race, sont atteints par l'affection. L'âge, l'état général, ne jouent aucun rôle.

Les parasites trouvés dans les lésions cutanées ressemblent au point de vue morphologique aux *Leishmania tropica*, telles qu'elles se trouvent chez l'homme. La recherche des parasites dans le sang des chiens est toujours négative.

Les lésions chez le chien siègent sur les parties dépourvues de poils. Les régions atteintes par ordre de fréquence sont : le nez; les lèvres, les paupières, le pavillon de l'oreille, la base des ongles et les pattes.

Les boutons d'Orient chez le chien revêtent trois formes principales :

- a) Nodule situé profondément, et qu'on ne peut déceler qu'à la palpation;
- b) Nodule superficiel non ulcéré;
- c) Ulcère superficiel.

Ce sont là, d'après ces auteurs, autant de stades de développement de la lésion spécifique.

Enfin ils ont fait, à Bagdad, 130 autopsies de chiens porteurs de lésions cutanées. Ils ont examiné avec soin le foie, la rate et la moelle osseuse, sans cependant jamais trouver la *Leishmania* dans ces organes. Ils concluent que la leishmaniose viscérale canine n'existe pas en Iraq.

Il résulte de ce bref exposé que l'évolution des lésions cutanées, comme la plupart des caractères spécifiques du bouton d'Orient, se trouvent aussi bien chez le chien que chez l'homme, en Iraq.

Chadwick et Hattie concluent que le chien semble être le réservoir de virus leishmanien en Iraq.

S. Adler et O. Théodor, partant d'une lésion cutanée d'un

chien à Bagdad, ont réussi, chez un volontaire, à produire une lésion cutanée leishmanienne de structure histo-pathologique bien caractérisée. Ils ont même cultivé ces *Leishmania* canines et l'inoculation à l'homme fut aussi positive. Enfin ils ont inoculé des *Leishmania* canines à un homme. Celui-ci a présenté un bouton d'Orient qui a pu être transmis à trois autres sujets.

« Dans les cas de leishmaniose cutanée, disent-ils, il est maintenant certain que les maladies de l'homme et du chien sont identiques : un être humain a été infecté par l'inoculation d'une souche de *Leishmania tropica*, prise sur un chien naturellement infecté, et le virus a passé par trois autres êtres humains. »

En dehors des recherches que nous venons de relater en Perse et en Iraq, nous n'avons pas trouvé, dans les publications médicales, d'autres recherches minutieuses faites en d'autres pays. Cependant nous avons pu recueillir quelques observations intéressantes, qui peuvent faire penser que la leishmaniose canine cutanée existe dans des pays autres que ceux que nous avons signalés plus haut.

En 1924, Sergent, Gueidon, Bouguet et Catanéi ont trouvé des *Leishmania* nombreuses dans les ulcérations cutanées d'un chien, dans la région de Mila (département de Constantine), où plusieurs cas de bouton d'Orient avaient été signalés depuis l'année précédente. Les ulcérations siégeaient au niveau du naseau et des deux oreilles.

C'est la seule observation qui a été publiée en Algérie.

En 1924, Mangin rapporte qu'il a remarqué, à Alep, des cas de leishmaniose cutanée chez des chiens errants et que les lésions siégeaient surtout sur le nez.

R. Row rapporte un cas de leishmaniose cutanée canine à Bombay. Il s'agit d'un bouledogue qui présente des ulcères sur les lèvres, les oreilles, le nez et des lésions non ulcérées sur les oreilles. Dans ces lésions ulcérées ou non, Row a vu des *Leishmania tropica* très abondantes. Deux chiens inoculés avec le pus des ulcères ont présenté des ulcères au point

d'inoculation sous la peau, et dans ces boutons expérimentaux se trouvaient de nombreuses *Leishmania*.

S. R. Avari et F. P. Mackie ont trouvé des *Leishmania* dans un bouton de l'oreille d'un chien-paria, indigène de Bombay, et ils indiquent que de semblables parasites ont été vus par eux dans une autre lésion cutanée d'un chien provenant du Pendjab.

En 1931, Chaillot et L. Saunie rapportent un cas de bouton d'Orient chez un chien, dans le Levant français. Ce cas fut relevé à Beyrouth sur un chien de 4 ans. Il s'agit d'un chien qui, depuis quatre mois environ, présente, sur la face interne de la conque des deux oreilles, des plaies qui sont rebelles à tout traitement. Ces lésions sont constituées par une série d'ulcères confluents, recouverts d'un placard croûteux, laissant sourdre à la pression un liquide séro-purulent, très abondant et d'odeur fétide. La périphérie, de couleur rouge foncé, montre quelques nodules papuleux, non encore ulcérés, de la grosseur d'une lentille.

L'examen microscopique de l'exsudat révèle une abondance extrême de corps de Leishman. Ces organismes de forme ovoïde sont pour la plupart intracellulaires et se présentent avec tous les caractères des *Leishmania tropica*.

Lesensemencements sur milieu N.N.N. de la sécrétion purulente, prélevée au niveau des boutons non ouverts, donnèrent des formes flagellées.

La recherche du parasite dans le sang périphérique fut infructueuse, malgré la multiplicité des examens opérés.

En 1932, Jeaume rapporte un cas de leishmaniose cutanée chez un chien au Maroc. Chez un fox, amaigri, apparaissent quatre nodules du volume d'une noisette, durs et mobiles, en arrière de l'épaule et au-dessus du coude de chaque côté. Au bout de quelques jours, ces boutons s'ouvrent, donnant des plaies ulcéreuses. Il y a une plaie identique au niveau de la paupière supérieure gauche. La recherche des *Leishmania* sur toutes ces lésions fut positive.

Jeaume conclut son observation en disant que ce cas per-

met « d'établir que, quoique certainement rare, la leishmaniose canine existe réellement au Maroc ».

D'après ces cas isolés que nous venons de rapporter, nous pouvons penser que la leishmaniose canine existe peut-être dans tous les foyers d'endémicité du bouton d'Orient. Il est possible, comme nous le disions au début de ce chapitre que des recherches méthodiques et minutieuses permettent de révéler la grande fréquence de l'infection cutanée par *Leishmania tropica* chez le chien.

Depuis 1932, un certain nombre d'auteurs décrivent des lésions cutanées chez des chiens atteints de kala-azar.

Falchetti et G. Faure-Brac ont examiné, à Nice, 187 chiens de la fourrière. Ils les rangeaient dans deux catégories, A et B, suivant qu'ils présentaient ou non des symptômes cliniques de leishmaniose.

Dans la catégorie A (signes de leishmaniose), qui comprenait 42 chiens, la fréquence des *Leishmania* dans les lésions cutanées, qui existaient à divers degrés sur tous les animaux, n'a pu être décelée que dans 3 cas, sur 18 chiens infectés dans les organes profonds (foie, rate, moelle osseuse). Tous ces 18 chiens avaient des lésions cutanées : dermite, mais sans *Leishmania*.

En analysant ces trois cas, nous trouvons :

- a) qu'un chien avait des *Leishmania* dans la peau et la rate;
- b) que les deux autres avaient des *Leishmania* dans les lésions cutanées seulement.

En résumé, dans cette catégorie A, sur 42 chiens examinés, 18 sont porteurs de *Leishmania* : 3 au niveau des lésions cutanées et 15 dans le foie, la rate ou la moelle osseuse.

Dans la catégorie B (pas de signes de leishmaniose), qui comprenait 145 chiens, 19 avaient des *Leishmania* dans la rate, et aucun au niveau de la peau.

Ces auteurs firent ensuite l'examen d'une autre série de 19 chiens ayant des propriétaires. 15 chiens sur 19, chez

lesquels l'examen clinique avait conduit à soupçonner la maladie, étaient porteurs de *Leishmania*. Parmi ces 13 chiens, ils en trouvèrent 4 chez lesquels les *Leishmania* étaient présentes dans les lésions cutanées d'ordinaire très étendues sur les 13 chiens qu'ils ont examinés.

Analysons ces quatre cas :

Dans un premier cas, les *Leishmania* étaient nombreuses dans les lésions cutanées, et absentes sur les frottis de foie prélevé sur l'animal vivant.

Dans un second cas, les *Leishmania*, rares dans la rate, fréquentes dans la moelle osseuse, étaient très nombreuses dans les frottis cutanés.

Dans un troisième cas, les *Leishmania* étaient fréquentes dans la rate, et très nombreuses dans les lésions cutanées.

Dans le quatrième cas, les *Leishmania* étaient exclusivement localisées aux lésions cutanées. L'examen du foie, de la rate, de la moelle osseuse, fut négatif.

Les *Leishmania* se trouvaient, chez ces chiens, au niveau des ulcérations cutanées et de la peau, apparemment saine, atteinte d'eczéma furfuracé.

Ces auteurs concluent : « Les *Leishmania* sont fréquentes dans les lésions cutanées. Celles-ci peuvent exister seules chez le chien. Les parasites, dans ces cas, ne peuvent être décelés dans aucun tissu profond. Dans d'autres cas, on trouve des *Leishmania* dans les lésions cutanées et les organes profonds. »

Ils se demandent si « la leishmaniose cutanée du chien n'est pas le fait d'une localisation primitive, au départ de laquelle, les parasites vont envahir les organes internes ».

Giraud et Cabassu ont également publié, en 1932, les résultats de leur étude sur la leishmaniose canine à Marseille.

Les chiens atteints de kala-azar présentent parfois des lésions cutanées. Les *Leishmania* peuvent être mises en évidence au niveau de lésions superficielles de trois types :

- a) Ulcérations des muqueuses;
- b) Ulcérations cutanées;
- c) Plaques de dermatite furfuracée.

a) ULCÉRATIONS DES MUQUEUSES.

Elles siègent au niveau de la face interne des lèvres et au voisinage des gencives. Elles sont arrondies et ont, environ, la dimension d'une pièce de 1 franc. Leur fond est jaunâtre et saigne facilement au moindre contact. Leurs bords sont constitués par un bourrelet légèrement surélevé, qui tranche sur la pâleur de la muqueuse voisine. Les parasites ne peuvent être retrouvés dans les sécrétions séreuses qui suintent de l'ulcère, et l'on ne peut y voir que des germes d'infection secondaire. Il faut, pour déceler les *Leishmania*, racler le fond et les bords de l'ulcération, de façon à mettre à nu les couches profondes. On peut alors obtenir des frottis où fourmillent littéralement les parasites.

b) ULCÉRATIONS CUTANÉES.

Elles siègent à la face, dans la région péri-oculaire, qui est souvent la première atteinte. Elles peuvent aussi s'observer sur les oreilles, au voisinage de leur pointe, et se voient enfin à la région dorsale. Elles sont torpides, saignent facilement et s'accompagnent, le plus souvent, de fortes réactions des ganglions correspondants. Là encore, il ne faut pas rechercher les parasites dans les sécrétions purulentes qui sont riches en microbes d'action banale. Il faut racler le fond et les bords de l'ulcère pour mettre ainsi en évidence des *Leishmania* parfois très nombreuses.

c) PLAQUES DE DERMATITE FURFURACÉE.

Elles constituent un des symptômes habituels de la leishmaniose canine. Elles siègent surtout à la face et sur la région dorsale. Elles s'accompagnent d'une dépilation plus ou moins intense, mais toujours très nette, et elles peuvent se compliquer d'ulcérations, surtout au niveau des oreilles, par suite, sans doute, du grattage. On peut trouver les para-

sites en raclant les parties ulcérées. S'il n'existe pas d'ulcérations, il faut inciser la peau et recueillir la sérosité sanglante qui vient sourdre au niveau de l'incision. On peut aussi exciser un petit fragment de peau et faire ensuite un frottis à l'aide de ce fragment.

Ces trois lésions peuvent se rencontrer isolément chez les chiens, lorsque la leishmaniose est encore à son début, mais elles coexistent le plus souvent dans les formes graves et avancées de la maladie.

Ces auteurs n'ont jamais observé, chez les chiens, de forme cutanée pure, analogue au bouton d'Orient. Tous leurs animaux avaient une formol-réaction positive, des troubles généraux graves et, toutes les fois qu'ils ont pu faire leur autopsie, ils ont retrouvé des parasites dans leurs organes internes.

Ils terminent leurs publications en disant : « La présence de parasites sous la peau éclaire peut-être la pathogénie de la leishmaniose canine. On peut se demander si les lésions cutanées spécifiques, qui sont à peu près constantes chez le chien atteint de leishmaniose viscérale, ne correspondraient pas à la porte d'entrée du parasite. La leishmaniose généralisée du chien serait primitivement cutanée et deviendrait secondairement viscérale. Ce qui laisserait supposer qu'il en est vraiment ainsi, c'est que, au début, les lésions cutanées sont parfois très riches en parasites, alors que ces derniers sont peu abondantes dans les organes internes. »

Adler et Théodor ont même constaté la présence de *Leishmania* dans la peau intacte de chiens atteints de kala-azar. Examinant, à Malte, des chiens atteints de leishmaniose viscérale, ils ont noté que des cellules infectées par *Leishmania*, étaient distribuées, presque uniformément, d'un bout à l'autre du derme intact, dans toutes les parties du corps, même chez les animaux présentant une très légère infection viscérale. *Phlebotomus perniciosus*, se nourrissant sur la peau intacte du chien, étaient infectés dans une proportion de 32 p. 100, et même pour deux chiens la proportion

était de 62 et 63 p. 100. Aucun de ces chiens n'avait d'ulcération cutanée, comme cela a été noté dans le kala-azar du chien, par beaucoup d'auteurs.

En résumé, des *Leishmania* existent au niveau des lésions cutanées et même de la peau intacte de chiens atteints de kala-azar. L'hypothèse suivante est formulée : le phébotome inoculerait la leishmaniose viscérale au chien en le piquant; à l'endroit de l'inoculation apparaîtrait une lésion cutanée où les *Leishmania* se développeraient, et de cette lésion cutanée les parasites se répandraient dans l'organisme pour aller infecter les organes profonds. D'autre part, la transmission du kala-azar du chien à l'homme se ferait avec une grande facilité : les phlébotomes, se nourrissant sur les lésions cutanées du chien atteint de kala-azar, puisent là le virus leishmanien pour le transmettre à l'homme.

Nous n'avons pas la prétention d'infirmer cette hypothèse, n'ayant pas assez d'expérience. Nous voulons cependant poser quelques objections à cette théorie.

Tout d'abord, quel est le virus leishmanien qui se trouve au niveau des lésions cutanées? Est-ce *Leishmania tropica* ou *Leishmania Donovanii*? A cette question, nous n'avons pas trouvé de réponse dans les publications des auteurs cités plus haut. Cependant, ce point a une grande importance. Il est, en effet, admis que chaque espèce de *Leishmania* a son pouvoir pathogène particulier, et c'est justement grâce à ce pouvoir pathogène spécial des parasites que l'on a pu diviser les *Leishmania* en deux grandes espèces, quoiqu'elles soient identiques au point de vue morphologique : *Leishmania tropica* inoculée à un animal donnera toujours le bouton d'Orient et jamais le kala-azar, et inversement *Leishmania Donovanii* donnera toujours la leishmaniose interne et jamais la leishmaniose externe. Si donc nous admettons cette spécificité des parasites, il faut conclure que les lésions cutanées du chien atteint de kala-azar sont provoquées par *Leishmania tropica*. Et alors comment expliquer que, infectés par *Leishmania tropica*, les chiens présentent une leishmaniose

interne et que les phlébotomes, nourris sur ces lésions dues à *Leishmania tropica*, puissent transmettre à l'homme le kala-azar, dû à *Leishmania Donovan* ?

D'après les auteurs de cette hypothèse, il faut admettre que c'est *Leishmania Donovan* qui parasite à la fois la peau et les organes internes du chien. Ne disent-ils pas que « la leishmaniose généralisée du chien serait primitivement cutanée et deviendrait secondairement viscérale ».

Si l'on accepte cette évolution de la maladie en deux phases, d'abord cutanée, puis viscérale, il faut admettre qu'il n'y a pas de spécificité exacte des *Leishmania* ou que *Leishmania tropica* peut se transformer en *Leishmania Donovan*.

On est aussi en droit de conclure que chez le chien il y a association de leishmaniose externe et de leishmaniose interne. Comme dit Laveran, « il est difficile de croire à une association, chez le chien, des injections dues à *Leishmania tropica* et à *Leishmania Donovan*, alors que cette association ne s'observe jamais chez l'homme ».

Il y a une autre hypothèse à faire, c'est que la leishmaniose canine est produite par une variété de *Leishmania*, spéciale au chien et capable de donner une leishmaniose généralisée, cutanée et viscérale.

De plus, en étudiant la répartition géographique de la leishmaniose cutanée, d'une part, et celle de la leishmaniose interne, d'autre part, on a constaté que les principaux foyers de ces deux affections ne coïncident pas, et même qu'il existe entre elles un véritable antagonisme. Il ne semble pas en être ainsi dans la région méditerranéenne, puisque les chiens sont porteurs de lésions cutanées et de lésions viscérales. Au contraire, pour la Perse et pour l'Iraq, cette constatation est exacte. En Perse, la leishmaniose cutanée soit humaine, soit canine, est très répandue, mais le Docteur Gachet n'a jamais vu de kala-azar humain dans ce pays, et jamais il n'a trouvé de *Leishmania* dans le sang périphérique ou dans les organes internes des chiens porteurs de bouton

d'Orient. De même, en Iraq, le bouton d'Orient est excessivement fréquent chez l'homme et chez le chien. Mais le kala-azar humain n'existe pas, et Chadwick et Hattie ont examiné en Iraq 130 chiens atteints de leishmaniose cutanée, et aucun n'avait de *Leishmania* dans les organes profonds.

Il faut conclure qu'il existe deux sortes de leishmaniose canine :

a) La leishmaniose canine généralisée, dans laquelle les lésions cutanées ne semblent pas être dues à *Leishmania tropica*, mais à *Leishmania Donovanii*. Cette leishmaniose canine semble exister dans les pays où est endémique le kala-azar.

b) La leishmaniose canine pure, dans laquelle les lésions cutanées existent seules, et l'infection des organes internes est inexistante. Cette leishmaniose canine est très répandue dans certains pays où existe le bouton d'Orient, en particulier en Perse et en Iraq. Peut-être existe-t-elle aussi dans les autres foyers de leishmaniose cutanée. Des enquêtes comme celles faites en Perse et en Iraq pourraient peut-être en révéler l'existence.

II

AGENTS DE TRANSMISSION DU BOUTON D'ORIENT

Le siège du bouton d'Orient sur les parties découvertes du corps a fait penser à de nombreux observateurs que l'agent ou les agents transmetteurs ne pouvaient être que des insectes.

Une étude systématique a été faite dans plusieurs pays en vue d'identifier ces agents, qui, en hébergeant ou en véhiculant le virus spécifique, sont directement ou indirectement responsables de la grande diffusion de la leishmaniose cutanée dans ses foyers endémiques.

Nous ne passerons pas en revue tous les insectes qui ont été incriminés : punaises, poux, puces, mouches domestiques, car leur rôle dans la transmission de la leishmaniose cutanée est d'une importance minime.

Nous développerons les deux grandes hypothèses :

- 1° Hypothèse du *Phlebotomus papatasi*;
- 2° Hypothèse de l'*Hippobosca canina*.

1° Rôle du *Phlebotomus papatasi* dans la transmission du bouton d'Orient.

C'est en 1904 que Edm. et Et. Sergent émettent l'hypothèse que le bouton d'Orient est transmis par un insecte piqueur de la famille des phlébotomes.

En 1921, Parrot capture des *Phlebotomus papatasi* à Biskra, les envoie à Alger, ville indemne. Avec le produit de

broyage de ces insectes, il essaie de transmettre le clou de Biskra à des sujets sains. L'expérience réussit : sur un point de la peau inoculée est apparu, après une incubation de trois mois environ, un clou de Biskra typique, au niveau duquel furent retrouvées des *Leishmania tropica*.

Mais à cette époque et l'année suivante, les recherches faites pour mettre en évidence l'agent microbien chez l'insecte vecteur restèrent vaines.

En 1926, Adler et Théodor, en Palestine, rapportèrent trois expériences, suivies de succès, de leishmaniose cutanée, transmise à l'homme, en inoculant une partie du tube digestif d'une femelle de *Phlebotomus papatasi*, dans laquelle des formes flagellées du type *Herpetomonas* abondaient.

La même année, Edm. et Et. Sargent, L. Parrot, A. Donatien et M. Béguet, ne pouvant arriver à faire piquer des individus par des phlébotomes, firent des broyats de phlébotomes et inoculèrent trois volontaires. Un seul vit apparaître, en un point de son avant-bras gauche correspondant à l'inoculation, un bouton d'Orient typique, dont l'évolution devait durer sept mois. Avec le même broyat de phlébotomes, ces auteurs inoculèrent aussi un singe et des souris blanches. Ces animaux ne montrèrent aucun signe de contamination.

La recherche des *Leishmania* dans le liquide de broyat, qui servit aux expériences de transmission, donna un résultat négatif, y compris pour le broyat ayant infecté le volontaire.

De même, l'examen du contenu du tube digestif de 425 *Phlebotomus papatasi*, pratiqué par ces auteurs dans le Sud constantinois, quelques heures après leur culture, ne fut pas plus heureux.

En 1927, Parrot et Donatien ont repris à Biskra la recherche du parasite chez *Phlebotomus papatasi*. Sur 181 femelles capturées, une seule a été trouvée infectée par des *Leptomonas*.

Si on totalise les *Phlebotomus papatasi* utilisés en Algérie, depuis 1921 jusqu'en 1926, tant aux essais de transmission

expérimentale du bouton d'Orient qu'à la recherche du parasite, on constate que sur 2.233 phlébotomes pris à Biskra, deux seulement hébergeaient des *Leptomonas*, soit une proportion d'insectes infectés de moins de 1 p. 1.000. C'est le chiffre auquel S. Adler et O. Théodor arrivent pour la Palestine.

Depuis 1927, de nombreuses publications furent faites sur ce rôle du phlébotome dans la transmission du bouton d'Orient. La présence de *Leptomonas* fut décelée dans l'intestin des phlébotomes par beaucoup d'auteurs. Mais jamais on n'a pu transmettre un bouton d'Orient à l'homme en le faisant piquer par un phlébotome.

Enfin on a remarqué que partout où existait le bouton d'Orient, partout étaient présents des *Phlebotomus papatasi*.

Ce rôle du phlébotome dans la transmission du bouton d'Orient tend, de plus en plus, à être admis par tous les auteurs.

2° Rôle de l'*Hippobosca canina* dans la transmission du bouton d'Orient.

(M. GACHET.)

Ayant constaté que le chien était très souvent porteur de bouton d'Orient, le Docteur Gachet chercha si sur le chien ne vivait pas un parasite capable de transmettre l'affection du chien à l'homme.

Il a rencontré, sur la plupart des chiens vivant dans la rue, une mouche, qu'il a classée parmi les pupipares, « genre hippoboscides ». Par son aspect, elle rappelle l'*Hippobosca equina*, mouche plate qui vit sur les chevaux. Elle en diffère cependant par une taille plus réduite, une élégance des formes et le coloris des différentes pièces. Il la nomma l'*Hippobosca canina*.

Cette mouche, longue de 6 à 7 millimètres, est jaune clair, tachetée de brun. Elle a un corps effilé et aplati. Les pattes sont jaunes, les tarses bruns. L'abdomen est gris, le thorax

jaune avec des taches brunes. La tête est jaune et prolongée par un rostre bifide. Dans l'écartement des pièces du rostre apparaît un tube rigide court, qui constitue l'appareil de succion.

Ces mouches vivent sur les téguments du chien, enfouies sous les poils, le plus souvent à la région cervicale et aux aisselles. En passant la main sur les poils de ces régions, les mouches apparaissent; elles courent sur les poils à la façon d'un crabe et fréquemment, sans s'envoler, elles viennent de nouveau se cacher sous les poils. Pendant le sommeil des chiens, elles se portent sur les nasaux, le bord libre des lèvres, et si l'animal présente quelques plaies, sur les bords de ces plaies. Là elles se gorgent de sang dans l'espace de quelques minutes, comme le témoigne la distension de leur abdomen.

Cette mouche, qui vit sur le chien, pique aussi l'homme. Le Docteur Gachet en fit l'expérience sur lui-même. La piqure est absolument indolore. On sent un léger picotement. C'est surtout en voyant l'abdomen se distendre par le sang qu'elle aspire que l'on peut être convaincu d'être piqué.

Le rôle de ces mouches dans la transmission du bouton d'Orient a été démontré par le Docteur Gachet, par des constatations microscopiques et par des observations cliniques.

a) Sur un chien présentant un large bouton d'Orient des nasaux et de la joue, il a capturé des *Hippobosca canina* au moment où, depuis quelques instants, elles se gorgeaient de sang sur les bords mêmes de l'ulcère.

Les mouches furent divisées en trois segments : la tête, le thorax et l'abdomen.

Ces parties, après avoir été dissociées et après que l'on eût écarté toutes les parties dures, furent successivement examinées au microscope.

Dans le thorax et l'abdomen, au milieu des éléments sanguins, se trouvaient des *Leishmania* typiques, qui ressemblaient exactement à celles qui pullulaient dans le bouton d'Orient du chien.

Dans la tête et dans la partie antérieure du tube digestif qui forme l'appareil de succion, les *Leishmania* étaient encore en plus grand nombre.

L'examen attentif de toutes les parties de la mouche ne permit pas de mettre en évidence les formes évolutives de *Leishmania*, que Parrot a décrit chez le phlébotome.

Il semble donc que la mouche ne soit qu'un simple agent de transport. Que la mouche vienne à piquer un homme, par régurgitation elle injecte par la trompe des *Leishmania* dans l'organisme humain.

Cette recherche des *Leishmania* dans les mouches est très simple. Il est essentiel de saisir les hippobosques au moment où elles se gorgent de sang sur les bords d'un bouton d'Orient.

b) Deux personnes de l'entourage du Docteur Gachet, qui l'aidaient à capturer des mouches sur le bouton d'Orient d'un chien, constatèrent, l'une au-dessus du poignet, l'autre à la partie moyenne de l'avant-bras, la présence d'une mouche jaune semblable à celles qu'elles étaient en train de capturer. Quand ces mouches s'envolèrent, une gouttelette de sang très fine marquait la place de la piqûre.

Au bout d'un mois apparaissait aux points des piqûres, sur l'une de ces personnes, une papule, qui évolua en bouton d'Orient typique, au niveau duquel on mit en évidence des *Leishmania*; chez l'autre, une papule, qui disparut spontanément au bout de quelques jours.

Cette observation clinique, qui fut suivie régulièrement, a la valeur d'une expérience de laboratoire.

c) Le Docteur Gachet a vu 3 boutons d'Orient survenus chez 3 ambassadeurs et siégeant à la partie inférieure et antérieure de l'avant-bras, un peu au-dessus du poignet. Voici l'explication de cette localisation anormale. Ces ambassadeurs, de par le rang qu'ils occupaient dans la haute société de Téhéran, étaient obligés de porter des manchettes. De plus, ils possédaient des chiens : 3 fox, qui étaient porteurs de petits boutons d'Orient. En caressant ces chiens, ils raclaient les poils de ces animaux avec les bords de leur manchette. Ainsi, les

mouches, cachées sous les poils, venaient se placer entre la peau de l'avant-bras et la manchette. Ces personnes constatèrent la présence de ces insectes lorsque, ressentant une légère démangeaison au niveau du poignet, elles aperçurent, sur cette région, une mouche plate et jaune qui aussitôt s'envola. A l'endroit où la mouche avait piqué, apparut une gouttelette de sang.

Quelque temps après, à l'endroit même de la piqure, se développa un bouton d'Orient.

Au laboratoire de parasitologie de Paris, M. Gachet a constaté, en examinant, avec M. le Professeur Brumpt, des collections très riches d'*Hippobosca canina* recueillies en différentes parties du monde, que la distribution géographique correspondait exactement aux régions où est endémique le bouton d'Orient.

En résumé, il semble que l'*Hippobosca canina* transmet le bouton d'Orient du chien à l'homme, du moins en Perse.

QUATRIÈME PARTIE

ARSÉNOTHÉRAPIE DU BOUTON D'ORIENT

L'agent spécifique du bouton d'Orient appartient à la classe des protozoaires flagellés. Il entre, avec les trypanosomes, dans l'ordre des trypanosomidés, voisin de l'ordre des spirochétidés. Il se place, dans l'échelle des protozoaires, entre les spirilles, spirochètes et les trypanosomes.

Certains composés arsenicaux ont donné des résultats thérapeutiques remarquables dans le traitement des spirilloses (fièvres récurrentes) et des spirochétozes (syphilis). Ils ont donné aussi de bons résultats dans le traitement des trypanosomiasés (maladie du sommeil).

Il était donc rationnel d'examiner leur action thérapeutique contre la *Leishmania tropica* du bouton d'Orient.

Ce traitement par l'arsenic de la leishmaniose externe ne donna aucun résultat entre les mains de certains auteurs.

Cependant il réussit très bien au Docteur Gachet, qui introduisit ce traitement par l'arsenic en Perse vers 1913.

Il a dirigé d'abord contre le bouton d'Orient un traitement analogue en tous points à l'arsénothérapie antisyphilitique. Il a constaté que le salvarsan et le néo-salvarsan, administrés sous forme d'injections intraveineuses, possèdent une action curative réelle. Ils amènent la cicatrisation complète et définitive du bouton d'Orient, dans un temps qui varie de trois à cinq semaines. Ce temps est proportionnel à l'étendue de l'ulcération. Une seule injection suffit le plus souvent; mais parfois deux injections sont nécessaires. Elles sont alors faites à une ou deux semaines d'intervalle.

A la suite de ces résultats remarquables de l'arsénothérapie générale, M. Gachet a recherché l'action spécifique locale des sels d'arsenic sur le bouton d'Orient. Bien que quelques auteurs estiment que le bouton d'Orient est une affection générale dont l'ulcération est la seule manifestation clinique, les résultats thérapeutiques, remarquables par leur constance et leur efficacité, qu'il a obtenus par l'arsénothérapie locale, ont permis à M. Gachet de considérer, au point de vue pratique, cette affection comme une infection purement locale.

La méthode de thérapeutique locale est simple, efficace, entièrement inoffensive. Dans 100 cas traités de cette manière, la guérison fut la règle dans un temps qui varie de deux à cinq semaines.

Nous allons passer en revue le traitement arsénical général, puis local, du bouton d'Orient. Nous étudierons la façon de conduire le traitement et nous donnerons quelques observations de guérison, que nous devons à l'obligeance du Docteur Gachet.

I. — *Arsénothérapie générale.*

Si l'on compare l'action des sels d'arsenic sur la *Leishmania* et celle qu'ils possèdent contre les autres espèces de protozoaires flagellés, on constate que cette action est moins brillante que contre les spirilloses ou les spirochètoses, mais plus efficace que contre les trypanosomiasés. Il semble donc que les protozoaires flagellés sont d'autant plus résistants à l'arsenic que leur organisme est plus développé et que leur place dans l'échelle des protozoaires est plus élevée.

Pour lutter contre cette résistance relative de la *Leishmania* à l'arsenic, il faudra instituer des traitements successifs ou élever les doses du médicament. Le Docteur Gachet a observé que les effets thérapeutiques étaient d'autant plus brillants que la dose du médicament employé était plus élevée. Cependant, malgré la tolérance considérable de l'organisme pour les sels organiques d'arsenic, il conseille de ne

point dépasser la dose de 1 centigramme de néo-salvarsan par kilo de poids chez l'homme. On fera cette dose en injection intraveineuse. On devra, s'il y a lieu, renouveler l'injection huit jours plus tard. Il est exceptionnel qu'une troisième injection soit nécessaire.

Sous l'influence de ce traitement, dès le troisième ou quatrième jour, la rougeur diffuse qui entoure le bouton fait place à une teinte violacée, puis à la couleur normale des téguments. Successivement, les bourgeons charnus s'affaissent; le suintement purulent ou séro-purulent est tari; les rebords surélevés de l'ulcère s'abaissent; la zone d'induration périphérique diminue d'étendue et bientôt tous les téguments reprennent leur souplesse. L'ulcère est recouvert de croûtes pulvérulentes sèches, qui tombent bientôt, laissant une cicatrice souple et régulière.

Dès la première semaine, on peut constater une amélioration considérable, et l'amélioration est à ce moment souvent définitive. Mais, d'autres fois, apparaît au centre des croûtes une goutte purulente. Il faut alors reprendre le traitement.

Le Docteur Gachet a traité 10 cas de boutons d'Orient par des injections intraveineuses de néo-salvarsan. Nous rapportons ici deux observations complètes qu'il a eu l'amabilité de nous confier.

OBSERVATION I.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GACHET.)

Jeune femme de 20 ans, présentant une ulcération sur la joue gauche, dont le diamètre dépasse celui d'une pièce de 2 francs. Les bords de l'ulcère sont surélevés; la cavité est excavée, encombrée de croûtes purulentes. Les bords de l'ulcère sont turgescents, rouge vif. Une large zone d'induration entoure l'ulcération à sa base : la joue est en grande partie envahie par cette zone d'induration. Le début de l'affection remonte à trois mois.

L'examen microscopique montre, dans un bourgeon charnu excisé, la présence de nombreuses *Leishmania tropica*.

Traitement. — Injection intraveineuse de 0 g. 45 de néo-salvarsan.

Réaction fébrile modérée à 38 degrés dans la nuit qui suivit l'injection.

La malade est revue le quatrième jour : la rougeur et la turgescence périphérique ont disparu; les bords de l'ulcération sont moins surélevés.

Une deuxième injection intraveineuse de 0 g. 45 de néo-salvarsan est pratiquée huit jours après la première.

La malade est revue la semaine suivante. L'ulcération est entièrement cicatrisée : des croûtelles pulvérulentes, sèches, en marquent seules la place. Les téguments ont repris leur souplesse normale.

Au bout de trois semaines, la guérison est complète. Les croûtes sont tombées. Il ne reste plus qu'une cicatrice un peu blanchâtre, mais dont la peau est très souple.

OBSERVATION II.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GACHET.)

Jeune homme de 17 ans, présentant à la région malaire droite une ulcération de la dimension d'une pièce de 2 francs. A la région frontale externe droite, se trouve une deuxième ulcération de la dimension de 1 franc. Ces ulcères sont peu profonds, mais l'induration des téguments est considérable. Il s'écoule un liquide séropurulent.

Le début remonte à deux mois.

L'examen microscopique montre la présence de nombreuses *Leishmania tropica*.

Traitement. — Injection intraveineuse de 0 g. 45 de néo-salvarsan.

Le malade est revu trois jours plus tard. La réaction fébrile a été marquée à 38°5 pendant les vingt-quatre heures qui ont suivi

l'injection. La rougeur périphérique a disparu; le suintement séropurulent est tari.

Huit jours après la première injection, on fait une deuxième injection intraveineuse de 0 g. 45 de néo-salvarsan.

Réaction fébrile très légère, à 37°5.

Le malade est revu dix jours plus tard, soit vingt-cinq jours après le début du traitement. La guérison est complète.

Depuis qu'il a inauguré le traitement arsenical local, le Docteur Gachet a eu rarement recours au traitement général. Pour lui, en effet, les seules indications du traitement général sont les cas de boutons d'Orient multiples. Certains malades en présentent parfois 3, 6, 10, et même davantage. Pour gagner du temps et aussi pour ménager l'organisme, il conseille d'avoir recours à l'arsénothérapie générale.

La multiplicité des lésions est donc la seule indication du traitement général. Dans tous les autres cas, il y a avantage à utiliser l'arsénothérapie locale.

II. — *Arsénothérapie locale.*

Essayer de détruire les *Leishmania* sur place en faisant agir sur elles directement le pouvoir spécifique des sels d'arsenic, voilà le but qu'on se propose par l'arsénothérapie locale.

Les sels d'arsenic que le Docteur Gachet a utilisés sont : l'acide arsénieux, le néo-salvarsan, l'arrhéнал, l'atoxyl et l'hectine.

L'acide arsénieux et le néo-salvarsan incorporés à la vaseline et à la lanoline, ont été appliqués localement. Des solutions de salvarsan ont été appliquées en pansements humides.

Par ces méthodes, M. Gachet a obtenu une amélioration passagère, une guérison superficielle, mais jamais une guérison définitive.

Ces résultats, peu favorables, peuvent s'expliquer en se rapportant à l'anatomie pathologique du bouton d'Orient.

Celle-ci montre, en effet, que les *Leishmania* sont disséminées non seulement dans le derme, mais qu'elles envahissent de proche en proche tous les tissus. Le tissu conjonctif sous-cutané, le tissu musculaire, le tissu osseux même (le Docteur Gachet en a observé 1 cas), peuvent être atteints. Les méthodes précédemment citées ne peuvent atteindre que les *Leishmania* réparties dans les couches superficielles de la peau, mais ne peuvent avoir de prise sur les *Leishmania* situées dans les tissus profonds.

Il était donc nécessaire de porter le médicament spécifique dans tous les points envahis pour obtenir la destruction des *Leishmania*.

C'est le but qu'a poursuivi M. Gachet, et qu'il a atteint par sa méthode des injections interstitielles.

La préparation qui lui a paru la plus pratique, la moins douloureuse, la mieux tolérée, la moins toxique, est l'hectine, employée en solution de 0 g. 10 à 0 g. 20 par centimètre cube, telle qu'elle existe très répandue dans le commerce.

La guérison s'est effectuée d'une façon complète dans un temps variant de trois à cinq semaines. Ce temps est toujours proportionnel à l'étendue de l'ulcération et de l'induration périphérique.

Les doses d'hectine employées sont 0 g. 20 par séance chez les adultes et 2 injections par semaine. Chez les enfants, la dose employée était proportionnelle au poids, à raison de 1 centigramme par 3 kilos et 2 injections par semaine.

TECHNIQUE DES INJECTIONS.

La technique est très simple. Une seringue de Pravaz avec une aiguille fine constitue l'appareil instrumental. Au moment de pratiquer une injection, il faut toujours avoir présent à l'esprit que les *Leishmania* sont dans le derme et parfois même dans les plans sous-jacents. Leur présence dans les tissus se révèle par une induration caractéristique, compa-

nable à l'induration d'un chancre syphilitique. C'est dans ces parties indurées qu'il convient de pratiquer l'injection, et il faut que toutes les parties indurées soient pénétrées par le liquide.

Si le bouton d'Orient est trop étendu pour qu'avec 1 cm³ seul toutes les parties soient injectées dans une séance, on devra, dans la séance ultérieure, pratiquer l'injection dans les points qui n'ont pas été atteints.

Il arrive fréquemment que l'ulcération, dans les boutons d'Orient qui atteignent un certain volume, soit creusée en cratère. Parfois elle a la forme d'une pomme d'arrosoir renversée, avec un orifice extérieur réduit et une base profonde plus large. Toute cette cavité est encombrée de détritits cellulaires et de pus concrété formant des croûtes adhérentes. Si l'injection est pratiquée normalement, c'est-à-dire parallèlement au bouton, au lieu d'être faite tangentiellement, elle sera poussée fatalement vers le centre du cratère, au milieu de tissus déjà sphacelés. Cette injection sera à peu près nulle et sans effet, car elle n'atteindra pas les parties vivaces de la lésion. D'ailleurs, quelques gouttes vont sourdre à travers les croûtes, et une légère pression chassera le liquide injecté.

Dans ces cas, il faut déterger les ulcérations à l'eau bouillie et enlever délicatement, à la pince, toutes les croûtelles. On sera ainsi mieux renseigné sur les limites de l'ulcération et on pourra plus facilement diriger son aiguille. Celle-ci devra être dirigée tangentiellement aux bords de l'ulcération et à une distance de 1 à 2 centimètres de ses bords. L'injection sera poussée lentement. Une injection bien faite amènera un léger soulèvement des tissus et marquera sa pénétration par une traînée blanchâtre, comme il arrive après une injection intra-dermique de cocaïne.

Nous insistons sur ces détails, bien qu'ils paraissent puérils par instants, parce que c'est d'une bonne technique que dépend le succès.

Par cette méthode, le Docteur Gachet a traité plus de 100 cas de boutons d'Orient à tous les stades de l'évolution.

Les boutons d'Orient traités au début, avant l'ulcération, ont guéri sans laisser la moindre cicatrice. Des boutons d'Orient très graves, sur le point de produire des mutilations irréparables, ont été arrêtés dans leur évolution et rapidement cicatrisés.

Dans tous les cas, les cicatrices obtenues ont été plus régulières que celle obtenues par l'arsénothérapie générale.

Parmi les observations que M. Gachet a bien voulu nous transmettre, nous rapportons trois types cliniques choisis à des stades différents de l'évolution de l'affection traités et guéris par la méthode des injections locales.

OBSERVATION I.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GACHET.)

Stade papuleux.

Un jeune homme de 21 ans présente, à la partie moyenne de l'avant-bras sur sa face externe, une papule légèrement surélevée de la grosseur d'un petit pois. La couleur est rouge cuivrée et elle présente 5 millimètres de diamètre. Immédiatement au-dessus se trouve une autre papule de la grosseur d'un grain de millet et de même couleur. Pendant la journée, ces papules sont la cause d'un léger prurit.

Le début de l'affection remonte à un mois et demi environ.

L'examen microscopique montre la présence de nombreuses *Leishmania* dans la sérosité retirée par ponction exploratrice au centre des papules.

Traitement. — Injection de 5 gouttes d'hectine. L'injection, poussée dans le derme, soulève la papule et l'entoure d'une zone infiltrée.

Injection de 2 gouttes d'hectine dans le derme au niveau de la plus petite des deux papules.

Le malade, vu huit jours plus tard, se déclare très bien. Les papules sont affaissées; leur teinte rouge a fait place à une teinte violacée.

On fait une deuxième injection aux mêmes doses que pour la première.

La guérison est obtenue en vingt jours. Il n'y a pas la moindre cicatrice. Une légère pigmentation brune, qui marque l'endroit des papules, persiste quelques jours et disparaît dans la suite définitivement.

OBSERVATION II.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GACHET.)

Stade ulcéreux.

Jeune garçon de 9 ans, fils d'un membre du Conseil sanitaire de Téhéran, présente une ulcération à la région malaire gauche. Elle a la dimension d'une pièce de 0 fr. 50 et repose sur une base indurée qui la déborde. Un prolongement de cette zone indurée se dirige vers l'angle interne de l'œil.

Le début remonte à deux mois et demi.

A l'examen microscopique, on découvre de nombreuses *Leishmania* dans le liquide prélevé dans l'ulcération.

Traitement. — Injection de 0 g. 03 d'hectine à la partie externe de la zone indurée, à 5 millimètres du bord de l'ulcération.

Trois jours après, injection de 0 g. 03 d'hectine à la partie interne de la zone indurée.

L'enfant est revu huit jours plus tard. L'ulcération est cicatrisée. L'induration sous-jacente et périphérique est en grande partie disparue.

Cependant, le prolongement de la zone indurée, qui se dirige vers l'œil, n'est pas amélioré. On fait une injection de 0 g. 03 d'hectine dans ce prolongement.

La guérison est complète dans quatre semaines. La cicatrice est à peine apparente.

Ce malade a été revu par le Docteur Gachet, à l'Institut Pasteur de Paris en 1934. Etudiant en médecine à la Faculté de Médecine de Paris, il était attaché au laboratoire du Professeur Petit. La cicatrice sur la joue n'était plus apparente. Il fallait rechercher

avec soin une macule de la dimension de 3 millimètres environ, aussi souple que les téguments voisins et d'une couleur à peine plus claire que le teint hâlé du reste de la peau.

OBSERVATION III.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GACHET.)

Stade phagédénique.

Un jeune enfant de 7 ans présente une ulcération ayant envahi tout le nez, depuis sa racine jusqu'aux narines. Le nez est entièrement déformé : il a l'apparence d'une tumeur globuleuse ayant trois fois le volume du nez normal. La surface est recouverte de croûtes épaisses, et ramollies. Les narines sont obstruées par du pus concrété jaunâtre. En les détergeant avec soin, on ramène un séquestre assez volumineux, qui semble appartenir au rebord inférieur d'un cornet.

La conjonctive oculaire gauche est rouge. Dans les culs-de-sac conjonctivaux et à l'angle interne de l'œil, on note une accumulation de pus. Les points lacrymaux sont saillants; une pression légère sur le sac lacrymal fait sourdre du pus par les points lacrymaux.

Un deuxième bouton non ulcéré occupe la partie moyenne de la joue gauche. C'est une grosse papule du diamètre d'une pièce de 1 franc. A son niveau, la peau est rouge vineux, très fine. Une fluctuation très nette est perçue au sommet de la papule. On a l'impression que ce bouton est à la veille de s'ulcérer.

L'examen microscopique décèle de nombreuses *Leishmania* :

- 1° dans les bourgeons excisés du nez;
- 2° dans le pus issu des voies lacrymales;
- 3° dans le liquide retiré par ponction de la papule siégeant sur la joue gauche.

Traitement. — Injection de 0 g. 05 d'hectine du côté droit du nez, à la limite même et sous la base de la tuméfaction.

Trois jours plus tard, injection de 0 g. 05 d'hectine de l'autre côté de la tuméfaction nasale.

Au bout de huit jours, le nez avait repris ses dimensions normales. Les bourgeons s'étaient entièrement affaissés. Le nez était recouvert de croûtes pulvérulentes sèches, sous lesquelles se montraient les tissus cicatrisés. L'écoulement de pus par les fosses nasales était tari.

Injection de 0 g. 03 d'hectine dans le bouton non ulcéré de la joue et injection de 0 g. 02 d'hectine dans la paroi du sac lacrymal à travers les téguments.

L'enfant est revu deux semaines plus tard. Les parents le croyaient complètement guéri. Le nez était entièrement cicatrisé, le bouton de la joue complètement affaissé. L'induration de la base de la papule avait disparu, et ce bouton, n'ayant pas été ulcéré, n'a pas laissé après lui de cicatrice.

Cependant un léger suintement purulent persiste au niveau des conduits lacrymaux. Injection de 0 g. 05 d'hectine dans la région du sac lacrymal.

Guérison complète au bout de cinq semaines.

Nous limiterons la publication des observations à ces trois cas typiques :

- 1° un bouton d'Orient traité au début avant l'ulcération;
- 2° un bouton d'Orient ulcéré simple, ce qui représente la majorité des cas;
- 3° un bouton d'Orient ulcéré très étendu et très gravé.

Par ces exemples, on voit :

a) qu'un cas traité avant l'ulcération guérit sans laisser de cicatrice;

b) que dans les boutons ulcérés, le traitement, par injections locales d'hectine, arrête immédiatement les processus ulcératifs, et que la cicatrisation est plus rapide et plus régulière;

c) que dans les cas graves, avec ulcérations étendues et profondes, le traitement, en arrêtant le processus ulcératif, prévient des mutilations irréparables et des pertes d'organes.

CONCLUSIONS

Les aspects du bouton d'Orient et du flagellé qui le provoque sont bien connus.

Mais son épidémiologie demeure obscure. A l'exposé des travaux connus nous avons ajouté dans ce travail les résultats des recherches faites en Perse par le Docteur Gachet.

La question du réservoir de virus a fait l'objet de nombreuses études. Diverses hypothèses ont été formulées : hypothèses du gecko ou tarente, de la contagion directe d'homme à homme, du phlébotome, du chameau. Elles n'ont pas été confirmées. Cependant, les recherches qui ont été faites en Perse et en Iraq permettent de penser que le chien joue un rôle dans la conservation du virus leishmanien, du moins dans ces pays. Peut-être est-il en cause dans d'autres foyers endémiques.

La recherche de l'agent de transmission de la leishmaniose cutanée a été aussi l'objet de nombreux travaux. Il est à peu près acquis, à l'heure actuelle, que *Phlebotomus papatasi* joue le rôle principal. Mais il semble bien qu'en Perse on puisse donner aussi une place assez importante à une mouche : l'*Hippobosca canina*, dans la transmission de la *Leishmania* du chien à l'homme.

Nous avons enfin rapporté plusieurs observations de guérison du bouton d'Orient par le traitement arsenical, soit par injections intraveineuses, soit par injections locales de sels d'arsenic. Ce traitement a donné de bons résultats en Perse.

VU : Le Doyen,

PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 février 1935.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER (S.) et THÉODOR (O.). — Proceedings of the Royal Society, séries B, vol. CX, n° 768, p. 402, 2 mai 1932.
- The inoculation of Canine Cutaneous Leishmaniosis into Man and the behaviour of various strains of Leishmania in Mice. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, t. XXIV, 1930, p. 197-240.
- Further observations on the transmission of Cutaneous Leishmaniosis to Man from *Phlebotomus papatasi*. *Ibid.*, t. XX, 1926, p. 175-194.
- The transmission of *Leishmania tropica* from artificially infected sandflies to man. *Ibid.*, t. XXI, 1927, p. 89-104.
- Inoculation de la leishmaniose cutanée canine à l'homme. *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1931, p. 774-775.
- Skin infection in canine visceral Leishmaniosis. *Trop. Diseases. Bull.* juill. 1932, vol. XXIX, n° 7, p. 505.
- Investigations on Mediterranean kala-azar. Canine visceral Leishmaniosis. *Trop. Diseases Bull.*, déc. 1932, vol. XXIX, n° 12, p. 872.
- ADLER (S.). — Mode de transmission des protozoaires sanguicoles, et particulièrement des leishmanioses. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 9 févr. 1933, p. 207-221.
- BLANC et CAMINOPETROS. — Enquête sur le bouton d'Orient en Crète. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1924, p. 151-166.
- Nouvelle enquête sur la répartition du bouton d'Orient en Grèce. *Ibid.*, 1927, p. 1002-1021.
- BOINET (Ed.) et DEPÉRET (Ch.). — *Arch. de méd. et de pharm. militaires*, 1884, t. III, p. 296.
- *Ibid.*, t. IV, p. 428.

- BRUMPT et PEDROSO. — Recherches épidémiologiques sur la leishmaniose forestière américaine dans l'Etat de Sao-Paulo. *Bull. Soc. path. exot.*, t. VI, 1913, p. 752-763.
- BUSSIÈRE (A.). — Traité de parasitologie exotique. Fasc. VII : Maladies de la peau; bouton d'Orient.
- CHADWICK (C. B.) et HATTIE (Mc). — Notes on Cutaneous Leishmaniosis of dogs in Iraq. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, vol. XX, n° 7, 1927, p. 651-678.
- CHAILLOT (L.) et SAUNIE (L.). — Observation d'un cas de leishmaniose canine cutanée rappelant le bouton d'Orient. *Bull. de la Soc. path. exot.*, juill. 1931, p. 535.
- CHATTON (Ed.) et BLANC (G.). — Existence de corps leishmaniformes dans les hémato blasts d'un gecko barbaresque (*Tarentola Mauritanica*). *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1914, p. 430-433.
- Le Leptomonas de la tarente dans une région indemne de bouton d'Orient. Observations et expériences. *Bull. Soc. path. exot.*, 1918, t. XI, p. 595.
- FALCHETTI (E.). — Observations sur la localisation cutanée des *Leishmania* chez les chiens dans le Midi de la France. *Ibid.*, 1932, p. 1036-1039.
- FALCHETTI (E.) et FAURE-BRAC (G.). — Leishmaniose canine. Etude épidémiologique. *Ibid.*, 1932, p. 1091-1099.
- GACHET. — *Bull. de l'Acad. de méd.*, 20 avril 1915.
- GUIRAUD (P.). — Comment contracte-t-on le kala-azar? *Presse médicale*, 7 sept. 1932, p. 1368-1370.
- GUIRAUD (P.) et CABASSU (H.). — La leishmaniose canine dans la région de Marseille. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, p. 1040-1043.
- JEANSELME (E.). — Cours de dermatologie exotique. Bouton d'Orient, p. 196. Masson, 1904.
- JEANSELME (E.) et RIST (E.). — Précis de pathologie exotique. Bouton d'Orient, p. 502. Masson, 1909.
- JOYEUX. — Précis de médecine coloniale.
- Quelques données récentes sur la leishmaniose viscérale. *Biol. méd.*, vol. XXII, n° 10, déc. 1932.

- LAVERAN. — Traité sur les leishmanioses. Masson, 1917.
- MANGIN. — Au sujet du traitement du bouton d'Alep. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1924, p. 361-367.
- MILLO (E. A.), HATTIE (C. Mc) et CHADWICK (C. R.). — The histopathology of Oriental Sore with special reference to its natural occurrence in the dog. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. and Hyg.*, t. XXIV, juin 1930, p. 67-74.
- MURRAY. — *Brit. Med. Journ.*, avril 1883, p. 718.
- NICOLLE (Ch.). — Question du réservoir de virus du bouton d'Orient. *C. R. Soc. biol.*, 1920, p. 511-515.
- La question du réservoir de virus du bouton d'Orient. Hypothèse du gecko. Hypothèse du chameau. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 7 juill. 1920, p. 511-515.
- NICOLLE (Ch.) et MANCEAUX. — Recherches sur le bouton d'Orient. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXIV, 1910, p. 673-720.
- NICOLLE (Ch.), BLANC (G.) et LANGERON (M.). — Recherches expérimentales sur le rôle du gecko dans l'étiologie du bouton d'Orient. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1920, p. 508-511.
- PARROT (L.). — Sur la contagion directe du bouton d'Orient. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929, p. 467-468.
- Notes sur la leishmaniose expérimentale de la souris. *Arch. de l'Institut Pasteur d'Algérie*, 1928, t. VI, p. 453-464.
- Recherches sur l'étiologie du bouton d'Orient. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1922, t. XIX, p. 80-92.
- Trois observations de bouton d'Orient avec des réflexions sur les circonstances de la contamination. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1919, p. 607-611.
- Observations biologiques sur *Phlebotomus papatasi*. *Arch. de l'Institut Pasteur d'Algérie*, 1931, t. IX, p. 442-450.
- PARROT (L.), DONATIEN et LESTOQUARD. — Note expérimentale sur le bouton d'Orient. *Ibid.*, 1927, p. 120-130.
- Notes expérimentales sur le bouton d'Orient et sur la leishmaniose canine viscérale. *Ibid.*, 1927, t. V, p. 120-130.
- PARROT (L.) et DONATIEN. — Le parasite du bouton d'Orient chez le phlébotome. Infection naturelle et infection expérimentale du *Phlebotomus papatasi*. *Ibid.*, 1927, p. 9-21.

- PARROT (L.) et FOLEY. — Remarques épidémiologiques sur le bouton d'Orient en Algérie. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1923, p. 485.
- PRINGAULT. — Recherches sur la leishmaniose canine. Thèse Montpellier, 1917.
- SERGEANT (Ed.). — Sur un culicide nouveau très commun à Biskra. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1905, p. 673-674.
- SERGEANT (Ed.), LEMAIRE et SÉNEVET. — Insecte transmetteur et réservoir de virus du clou de Biskra. Hypothèse et expériences préliminaires. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1914, p. 577-579.
- SERGEANT (Et.), GUÉIDON (E.), BOUGUET (A.) et CATANÉI (A.). — Existence de la leishmaniose cutanée chez le chien dans une localité du Tell algérien où le bouton d'Orient est endémique chez l'homme. *Ibid.*, 1924, p. 360-361.
- SERGEANT (Ed. et Et.), LEMAIRE (G.) et SÉNEVET (G.). — Hypothèse sur le phlébotome transmettent et la tarente réservoir de virus du bouton d'Orient. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1915, n° 27, t. VII, p. 308-322.
- SERGEANT (Et.). — Transmission du clou de Biskra par le phlébotome. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1921, vol. CLXXIII, p. 1030-1032.
- SERGEANT (Ed. et Et.), PARROT (L.), DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.). — Revue historique du problème de la transmission des *Leishmania*. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 9 févr. 1933, p. 224-251.
- WENYON. — Report of six months of the expedition to Bagdad on the subject of Oriental Sore. *Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, avril 1911, n° 7, vol. XIV.
- The transmission of *Leishmania* Infections. A Review. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1932, p. 319-348.

